特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第１２条、法施行規則第56条)
〔ＰＣＴ３６条及びＰＣＴ規則70〕

出願人又は代理人の書類記号　Ｅ１－Ａ０２０１Ｐ	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式ＰＣＴ／ＩＰＥＡ／４１６）を参照すること。	
国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ０３／１０４３４	国際出願日 (日.月.年)　１９．０８．２００３	優先日 (日.月.年)　２２．０８．２００２
国際特許分類（ＩＰＣ）　Int. Cl' C12N15/09, C07K14/46, C12N5/10, C12Q1/02, 1/68, G01N33/15, 33/50, 33/53, 33/566		
出願人（氏名又は名称）　エーザイ株式会社		

1．　国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（ＰＣＴ３６条）の規定に従い送付する。

2．　この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で　3　ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
（ＰＣＴ規則70.16及びＰＣＴ実施細則第６０７号参照）
この附属書類は、全部で＿＿＿＿＿＿ページである。

3．　この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I ☒ 国際予備審査報告の基礎

II ☐ 優先権

III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

IV ☐ 発明の単一性の欠如

V ☒ ＰＣＴ３５条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明

VI ☐ ある種の引用文献

VII ☐ 国際出願の不備

VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日　１８．１２．２００３	国際予備審査報告を作成した日　０１．０７．２００４
名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＰＥＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｎ　９７３９ 田中　晴絵 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４８８

様式ＰＣＴ／ＩＰＥＡ／４０９（表紙）（１９９８年７月）

国際予備審査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／１０４３４

Ⅰ．　国際予備審査報告の基礎

1．　この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。（法第６条（ＰＣＴ１４条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。ＰＣＴ規則70.16, 70.17）

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ、出願時に提出されたもの
明細書　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ、＿＿＿＿＿＿＿＿ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ 項、出願時に提出されたもの
請求の範囲　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ 項、ＰＣＴ１９条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ 項、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ 項、＿＿＿＿＿＿＿＿ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ／図、出願時に提出されたもの
図面　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ／図、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ／図、＿＿＿＿＿＿＿＿ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ、出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ、国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ、＿＿＿＿＿＿＿＿ 付の書簡と共に提出されたもの

2．　上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である＿＿＿＿＿＿語である。

☐ 国際調査のために提出されたＰＣＴ規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ ＰＣＴ規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたＰＣＴ規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3．　この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☒ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された磁気ディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☒ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4．　補正により、下記の書類が削除された。
☐ 明細書　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ
☐ 請求の範囲　第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ 項
☐ 図面　図面の第 ＿＿＿＿＿＿＿＿ ページ／図

5．☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。（ＰＣＴ規則70.2(c)　この補正を含む差し替え用紙は上記１．における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。）

国際予備審査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／１０４３４

Ⅴ．　新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第１２条（ＰＣＴ３５条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

１．　見解

新規性（Ｎ）	請求の範囲	４，８，１１，１２	有
	請求の範囲	１－３，５－７，９，１０	無
進歩性（ＩＳ）	請求の範囲		有
	請求の範囲	１－１２	無
産業上の利用可能性（ＩＡ）	請求の範囲	１－１２	有
	請求の範囲		無

２．　文献及び説明（ＰＣＴ規則70.7）

国際調査報告には、以下の文献１、２が挙げられている。
文献１：MIMORI-KIYOSUE Y et al.,Adenomatous polyposis coli (APC) protein moves along microtubules and concentrates at their growing ends in epithelial cells.,J.Cell Biol. 2000 Feb 7,Vol.148,No.3,p.505-18
文献２：JUWANA JP et al.,EB/RP gene family encodes tubulin binding proteins.,Int.J.Cancer, 1999 Apr 12,Vol.81,No.2,p.275-84,Abstract

請求の範囲１－３，５－７，９，１０
　請求の範囲１－３，５－７，９，１０に記載の発明は、文献１により新規性を有さない。
　文献１には、アフリカツメガエル由来のＡＰＣタンパク質の２１５９位のアミノ酸以降のＣ末端側アミノ酸領域が欠損した変異型ＡＰＣタンパク質及び該タンパク質をコードするポリヌクレオチド等が記載されており、該変異型ＡＰＣタンパク質を遺伝子工学的手法を用いてアフリカツメガエル由来の細胞に発現させることについても記載されている。上記変異型ＡＰＣタンパク質は、請求の範囲１－３記載の変異型ＡＰＣタンパク質に一致する。

請求の範囲１－１２
　請求の範囲１－１２に記載の発明は、文献２、１により進歩性を有さない。
　文献２には、ＡＰＣ遺伝子の変異が大腸ポリープや大腸癌に関与すること、該変異のほとんどがＡＰＣタンパク質のＣ末端領域の欠如であること、ＡＰＣ蛋白のＣ末端領域が癌抑制機能をもつことが記載されている。
　そして、請求の範囲１記載の細胞の重層化とは、ポリープ、癌に特徴的に観察される形態に他ならないと認められる。
　よって、文献２記載の、Ｃ末端領域が欠如し、ポリープや癌の発生を抑制する機能を持たない変異型ＡＰＣ、すなわち細胞の重層化を導く変異型ＡＰＣについて、文献１記載の遺伝子工学的手法等を用い、請求の範囲１－１２に記載される発明を導くことは当業者が容易になしうる事項である。

PCT/JP2003/010434

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference E1-A0201P	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP2003/010434	International filing date (*day/month/year*) 19 August 2003 (19.08.2003)	Priority date (*day/month/year*) 22 August 2002 (22.08.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/09, C07K 14/46, C12N 5/10, C12Q 1/02, 1/68, G01N 33/15, 33/50, 33/53, 33/566		
Applicant EISAI CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
18 December 2003 (18.12.2003)	01 July 2004 (01.07.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP2003/010434

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

☒ the international application as originally filed

☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).

☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☒ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* *Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).*

** *Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.*

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	4, 8, 11, 12	YES
	Claims	1-3, 5-7, 9, 10	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The following documents 1 and 2 are cited in the ISR.
Document 1: Adenomatous Polyposis Coli (APC) Protein Moves Along Microtubules and Concentrates at Their Growing Ends in Epithelial Cells, (Y. Minori-Kiyosue, et al.), J. Cell Biol., 7 February, 2000 (07.02.00), Vol. 148, No. 3, pages 505-518
Document 2: EB/RP Gene Family Encodes Tubulin Binding Proteins, (JP Juwana, et al.), Int. J. Cancer, 12 April, 1999 (12.04.99), Vol. 81, No. 2, pages 275-284, Abstract

Claims 1-3, 5-7, 9 and 10
The subject matters of claims 1-3, 5-7, 9 and 10 do not appear to be novel in view of document 1.
Document 1 describes a mutant APC protein without the 2159th position and subsequent amino acid domains at the C terminal, derived from a Xenopus, and a polynucleotide, etc. to code for the said protein, and describes that the said mutant APC protein is expressed in cells derived from a South African clawed frog by means of genetic engineering. The said mutant APC protein corresponds to mutant APC proteins described in claims 1-3.

Claims 1-12
The subject matters of claims 1-12 do not appear to involve an inventive step in view of documents 1 and 2.
Document 2 describes that mutation of APC gene is involved in polyps or cancer of the large intestine, that most of the said mutation cases are deficiencies of domains at the C terminal of APC protein, and that the domains at the C terminal of APC protein have a function of controlling cancer.
It is considered d that the multi-layering of cells described in claim 1 is a form observed characteristically in polyps or cancer.
Accordingly, a person skilled in the art could have easily created the subject matters of claims 1-12 by applying the genetic engineering techniques described in document 1 to the mutant APC described in document 2 that is deficient in C-terminal domains and does not have a function of inhibiting the development of polyps or cancer, in other words, the mutant APC to induce the multi-layering of cells.